Zur Lehre vom Antagonismus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

medicinischen Facultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Hans Baum
aus Lieser a. d. Mosel
prakt. Arzt.

Rostock.
Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.
1892.

Die ersten Angaben über Arzneimittel, die ihre Wirkungen gegenseitig aufheben und, wie wir jetzt sagen, in „Antagonismus“ zu einander stehen, finden wir bei Prosper Albin und Lebel, welche im Jahre 1570 die Behauptung aufstellten, dass durch die Combination der Belladonna mit Opium die Wirkung der ersteren abgeschwächt werde. Pena und Lebel[1] erzählen, dass italienische Arzneikrämer und Wanderärzte zur Linderung des Durstes Belladonnawurzel gaben, deren schädliche Wirkung entweder durch Essig oder durch Theriak verhütet wurde. Horstius[2] schreibt über einen Vergiftungsfall mit Belladonnasaft, der mit Sehstörung, Trockenheit des Halses, Delirium und Tremor verlief und durch die Anwendung von Theriak mit Rautensaft geheilt wurde. Faber[3] beobachtete 13 Fälle von Atropinvergiftung durch den Genuss von Belladonnabeeren, von welchen 2 ohne erhebliche Krankheitserscheinungen verliefen, 2 mit dem Tode endigten. Die Behandlung hatte in 10 Fällen hauptsächlich in der Anwendung von Theriak bestanden. Faber erwähnt auch einen Fall von Brotbequius[4], seinem Zeitgenossen, in welchem bei Belladonnavergiftung nach Anwendung von Opium Genesung erfolgte.

---

[1] Stirpium adversaria nova autoribus Petro Pena et Mathia de Lebel medicis. Londini 1570.

[2] Opera medica, tom. I, lib. X. Gouda 1661.

[3] Strychnomania explicans Strychnimanici antiquorum vel solani furiosi recentiorum historiae monumentum, indolis nocumentum, antidoti documentum Joh. Math. Faber. Aug. Vindelic. 1677.

[4] l. c.

Boucher[1] zu Lille veröffentlichte 5 Fälle von Vergiftung durch Belladonnabeeren, bei welchen neben andern Mitteln Opium als Gegengift angewandt wurde. Er spricht diesem in zwei von diesen Fällen, in deren einem Koma, im andern Delirium vorhanden waren, specifisch antagonistische Wirkung zu.

In der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts beschäftigten sich Joseph Lipp[2], Giacomini[3], Carrignan, Graves und Angelo Poma mit dieser Frage und entschieden sich sämmtlich zur Annahme, dass Opium als Antidot bei Belladonnavergiftung zu gebrauchen sei. Thomas Anderson[4] veröffentlichte 2 Fälle von Opiumvergiftung, bei welchen er durch Anwendung von Belladonna einen günstigen Erfolg sah. Ueber einen gleichen Fall berichtete zwei Jahre später Mussey[5]. Béhier[6] sah, dass Vergiftungserscheinungen grosser Morphiumdosen durch einige Dosen Extr. Belladonnae bald beschwichtigt wurden.

Seit dieser Zeit haben sich die Fälle immer mehr vermehrt, in denen einerseits Opium gegen Belladonnavergiftung und anderseits Belladonna gegen Opiumvergiftung angewendet worden ist. Durch die Anwendung des Atropins in der Augenheilkunde wurde Gelegenheit zur Vergiftung oft genug durch Unvorsichtigkeit herbeigeführt.

Mit der Frage des Antagonismus zwischen Opium und Belladonna besonders und des Antagonismus im Allgemeinen hat man sich in neuerer Zeit, seitdem die Alcaloide mit ihrer therapeutischen Bedeutung zu hohem Ansehen gelangt sind, häufig beschäftigt.

---

[1] Journ. de méd. de chir. et de pharmacie, XXIV. Janvier 1766.

[2] De veneficio baccis belladonnae producto atque opii in eo usu. 1810.

[3] Traité de matière médicale et de la thérapeutique. Paris 1839.

[4] Anderson, Monthly Journ. of medic. Scienc. Edinburg, April 1854.

[5] Boston med. et surg. Journ. LIV, Febr. 1856.

[6] Béhier, Annuaire de Thérap. par Bouchardat. 1860.

Nach Cloetta Filehne[1] sollen die neutralen Salze der Alcaloide, die im Allgemeinen chemisch sehr indifferent und wenig reactionsfähig sind, überall im Organismus ungehindert passieren und gerade zu denjenigen Punkten des Centralnervensystems gelangen, an denen sie chemische Verwandschaften vorfinden.

Wird nun die Function eines Organs, soweit sie sich äusserlich kundgiebt, unter dem Einfluss eines Mittels nach der einen — positiven — Seite soweit verändert, als sie durch ein Gegenmittel nach der andern — negativen — Seite in entgegengesetztem Sinne beeinträchtigt wird, dann nennt man die beiden Mittel wahre Antagonisten. Bleibt es gleichgültig in Bezug auf die Wirkung der beiden Mittel, welches zuerst dem Organismus zugeführt wurde, dann spricht man von einem vollkommenen doppelseitigen Antagonismus. Einseitig aber und unvollkommen nennt man denselben, wenn die Wirkung des ersten durch das zweite Mittel aufgehoben wird, die entgegengesetzte Wirkung indess nicht stattfindet. Von einem falschen Antagonismus endlich spricht man dann, wenn ein zweites Mittel wohl die entgegengesetzte Wirkung des ersten hervorbringt, der Angriffspunkt im Organismus des zweiten indess ein anderer ist, als der des ersten. Wenn also z. B. durch ein Alcaloid der Sphincter iridis erregt würde und durch das andere der Dilatator pupillae, dann bestehe zwischen den beiden Alcaloiden, die nach der äusser-

[1] In der letzten 7. Auflage des Lehrbuchs, pag. 27, 1892, nimmt Filehne gegen die Lehre vom Antagonismus Stellung. „Bei jedem antagonistischen Spiele behält das lähmende Mittel schliesslich die Oberhand. Das erregende Mittel steigert nicht die Erregbarkeit, (im Gegentheil) sondern erzeugt Erregungswellen; und der sogenannte Antagonist veranlasst nicht etwa active Erregungswellen umgekehrter Phase oder Richtung, welche diejenigen des ersten Mittels aufheben (compensiren), sondern er vermindert nur die Anspruchsfähigkeit des physiologischen Apparats für jene Erregungen.“ Für die Praxis hingegen lässt Filehne l. c. die Anwendung von antagonistisch wirkenden Mitteln als rationell gelten.

in Bezug auf die Sensibilität aber und auf die Secretion der Schleimhäute und das Verhalten der Circulationsorgane unterstützen sie sich, während in Bezug auf die Respirations- und Digestionsorgane ein bestimmtes Urtheil noch nicht ausgesprochen werden kann. Das in diesen Daten für den Antagonismus sprechende hatte v. Graefe[1] bereits vorher ausgesprochen.

Von besonderem Interesse bei allen bisher mitgetheilten Beobachtungen über die Wirkung des Atropins auf die Circulation ist die von Da Costa[2] constant beobachtete vorübergehende Verminderung der Pulsfrequenz gleich zu Beginn der Wirkung, wobei Kraft und Fülle des Pulses vermehrt sind. Analog soll darauf in geradem Verhältniss zur Vermehrung der Frequenz die Kraft und Fülle des Pulses vermindert werden. Ein Antagonismus der beiden Alcaloide nimmt Flemming[3] dadurch an, dass er empfiehlt die unangenehmen Nachwirkungen von Morphin-Injectionen bei besonders sensiblen und anämischen Frauen durch Einverleibung von Extr. Belladonnae in geringen Gaben zu vermeiden. Ebenso wurde von Beigel[4] und Frickenhaus[5] Atropinzusatz zu Morphin-Injectionen behufs Verhütung des Erbrechens empfohlen. Claus[6] hat durch Versuche festgestellt, dass die unangenehmen Wirkungen von Morphin-Injectionen nach Beimischung von 0,001 bis 0,002 Atropin ausblieben und bei Controlversuchen mit reinem Morphin wieder eintraten.

Ueber gleich günstige Erfolge berichtet Lagoda[7] und Wittich[8], welch' letzterer indess dabei eine Ab-

[1] Deutsche Klinik, 16, 1861 und Archiv f. Ophthalmologie, IX, 2, p. 71, 1863.

[2] Amer. Journ. of med. Sc. XCIX, Juli 1865.

[3] Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, Bd. 28, p. 142.

[4] Allgem. Medic. Centralzeitung 1874.

[5] „ „ „ 1875.

[6] Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie, Bd. 33.

[7] Petersburger Med. Wochenschrift 1877.

[8] Archiv für Psychiatrie, Bd. II, Heft 2.

schwächung der Morphinwirkung beobachtet hat. Besondere Bedeutung in dem Streit über den Antagonismus der hier in Rede stehenden Alcaloide muss man dem Dr. Johnston[1], Chefarzt am chinesischen Hospital zu Schanghai zusprechen, da derselbe wohl die grösste Gelegenheit hat, Opiumvergiftete zu behandeln und zu beobachten. Die von Johnston veröffentlichten Fälle zeigen deutlich, wie jedes einzelne Symptom der Opiumvergiftung nach Einverleibung einer geringen Menge von Atropin allmählich verschwindet, um einem normalen Zustand wieder Platz zu machen. Als Beweismaterial für das Vorhandensein des Antagonismus führe ich die bisher nicht erwähnten Autoren und Berichterstatter über Vergiftungsfälle, in denen ein Antagonismus zur Geltung kam, an.

Seaton (Med. times and gaz. vol. XIX. 1859). 8 Fälle von Belladonnavergiftung durch Beeren, welche bis auf einen durch Opium geheilt wurden.

Lopez (Amer. med. chirurg. Review, March 1860). Eine durch Belladonnapflaster verursachte Vergiftung wird durch Laudanum geheilt.

Béhier (Annuaire de thér. par A. Bouchardat. 1860). Vergiftung durch Belladonnasuppositorien durch Syr. Diacod. geheilt.

Todd (Brit. med. Journ. Sept. 21. 1861). Vergiftung durch 9 Belladonnabeeren durch Morphium geheilt.

Charles Carrol Lee (Amer. journ. of med. sc. LXXXV. 1862). Vergiftung eines sechsjährigen Kindes durch 1 Drachme (3,9 gr.) succus belladonnae durch im Ganzen 120 Tropfen Laudanum, das per os und per rectum gegeben wurde, geheilt. — Lee berichtet ferner von einer durch Injection von $^1/_{30}$ gr. schwefelsauren Atropins entstandenen Vergiftung, welche durch halbstündliche Morphingaben in schneller Aufeinanderfolge in kurzer Zeit geheilt wurde.

Cazin (Traité prat. des plantes médicales. Paris 1858). Vergiftung durch einen Aufguss von Belladonnablättern. Die Symptome waren denen bei Delirium tremens ähnlich. Alle 3 Stunden wurden 0,03 Extr. Opii gegeben. Es trat Genesung ein.

Benjamin Bell (Edin. med. Journ. July 58). Vergiftung durch $^1/_4$ gran Atropin. sulfur. mit hochgradigen Erscheinungen wird nach

[1] Cases showing the effects of Atropine as an Antidote to Opium. Med. Tim. and Gaz. 1872, p. 268, 1873, p. 175.

subcutaner Injection von ungefähr $^1/_2$ gran Morph. mur. geheilt. Eine Vergiftung geringeren Grades durch $^1/_{12}$ gran Atropin. sulfur. wird nach Injection von $^1/_3$ gran Morph. sofort geheilt.

Perroud (Americ. Journ. LXXXVIII. Octob. 1862). Vergiftungserscheinungen geringeren Grades, nach Auflegen eines Belladonnapflasters auf das Epipastrium hervorgerufen, wurden durch Laudanum Sydenhami bekämpft. Es wurden alle 15 Minuten 15 Tropfen desselben mit $^1/_4$ gran Extr. Opii in Lösung gereicht. Nach den ersten 4 Gaben liess das Delirium nach. Am andern Morgen war der Zustand des Kranken befriedigend, und obwohl derselbe die noch übrige nicht geringe Menge Opium einnahm, trat doch keine Narcose ein.

Béhier (Union médicale, 85. 1863). Ein 75jähriger Mann hatte eine Lösung von 13 mgr. Atropin. sulfur. zu 100 gr. Wasser getrunken, worauf bald hochgradige Vergiftungserscheinungen eintraten. Nach dem Gebrauch von 76 Tropfen Laudanum Sydenhami trat vollkommene Genesung ein.

Macnamara (Dublin. Journ. XXXV, Febr. 1863). Ein zweijähriges Kind hatte eine unbestimmte Menge Belladonna-Extract genommen und war stark angegriffen. Durch Brech- und Abführmittel wurde kein Belladonna nachweisbar entleert. Darauf erhielt das Kind solange Tinct. opii tropfenweise, bis Schlaf eintrat. Am folgenden Tage war dasselbe vollkommen genesen.

von Schmidt (Monatsblatt für Augenheilkunde, Mai 1864). Vergiftung durch eine unbestimmte Menge Atropin. Nachdem auf Aderlass und kalte Umschläge die Vergiftungserscheinungen nicht nachliessen, wurde $^1/_5$ gran Morph. acetic. injicirt. 10 Minuten darauf trat vollkommene Ruhe ein. Die Morphinwirkung dauerte 1 Stunde. Darauf traten wieder Reizzustände und Beschleunigung der Pulsfrequenz ein, welche nach wiederholter Morphininjection schwanden.

Frommüller (Memorabilien IX. 11. 1864). Die Vergiftungserscheinungen durch $^1/_4$ gr. Atrop. sulfur. wurden durch die Anwendung von starkem Caffee und Essigwaschungen nicht beeinflusst. Auf Anwendung von $^1/_4$ gran Morphium folgten Ruhe und später vollständige Genesung.

Bathurst Woodman (Med. Times and Gaz. Octob. 8. 1864). Vergiftung durch ein Liniment aus Belladonna-Extract, Wasser und Glycerin innerlich genommen. Nach einem Emeticum trat Erbrechen einer stark nach Belladonna-Extract riechenden Flüssigkeit ein, und nach zweimaliger Anwendung von je 20 Tropfen Laudanum folgte binnen 24 Stunden Besserung.

Hermann Cohn und Th. Körner (Berlin. klin. Wochenschrift, 1865, S. 162). Ein Mädchen hatte von einer Lösung von 1 gran Atropin auf 2 Drachmen Wasser getrunken. Die Erscheinungen von

Atropinvergiftung traten in ausserordentlich hohem Grade ein. Schwefelsaures Kupfer bewirkte Erbrechen und Essigklystiere Stuhlentleerung. Die Behandlung bestand ausserdem in Eisumschlägen auf den Kopf und schwarzem Caffee innerlich. Da sich hierbei keine Besserung zeigte, so wurde $^1/_2$ gran Morph. acetic. subcutan beigebracht. Schon nach 5 Minuten sank der Puls von 140 auf 100, das Gesicht begann sich lebhaft zu röthen und die Haut wurde wärmer. Der Ausgang der Vergiftung war ein günstiger.

Dr. W. Lubelski (Gaz. hebdom. 2 Sér. II. 1865, citirt nach Schmidt's Jahrb. 1865, Bd. 128, S. 175). Eine seit Jahren an Hysterie leidende Frau, die viel Morphium bekommen hatte und daran gewöhnt war, erhielt gegen einen neuen Krankheitsanfall Atropin. valerianicum. Auf $^1/_{20}$ gran desselben traten deutliche Erscheinungen einer ziemlich bedeutenden Vergiftung ein. Neben Fussbädern, Caffee, Senfteigen und Klystieren wurde Laudanum Sydenhami halbstündlich fünf- bis sechsmal je 10 Tropfen verabreicht, worauf Genesung eintrat.

Erlenmayer (Berl. klin. Wochenschrift, III. 2. 1866). Ein 28jähriger Mann hatte 2 gran Atropin in Lösung genommen. Es traten Schlingbeschwerden, Schwindel und Atropinrausch ein. Auf 4 gran Tartar. stibiat. erfolgte kein Erbrechen, sondern erst nach mechanischer Reizung. Der Puls war schwach und zählte 140 Schläge. Nachdem im Verlauf der Vergiftung im Ganzen 2 gran Morphium injicirt waren, trat Besserung ein.

H. Agnew (Pennsylvania Hosp. Rep. I. 1868). Eine Kranke hatte aus Versehen statt einer Morphinlösung einen Löffel voll Medicin erhalten, welche 18 Centigramm Atropin auf 30 gr. Wasser enthielt. Es traten starke Vergiftungserscheinungen ein. Die Kranke erhielt nun von 10 Uhr Abends bis zum andern Morgen im Ganzen 210 gutt. Tinct. opii. Am Abend des folgenden Tages waren alle üblen Folgen der Vergiftung geschwunden.

M. Abeille (Gaz. méd. de Paris, Nr. 43. 1868). Ein $6^1/_2$ Jahre alter Junge erhielt aus Unachtsamkeit 5 Centigr. Atropin. sulfur. in 5 gr. Wasser. Es traten in Kurzem die heftigsten Vergiftungserscheinungen ein. Tiefer comatöser Zustand, Contractur der Glieder, enorme Erweiterung der Pupille, scharlachrothe Verfärbung des Gesichts, Puls 90, voll und hart, Respiration schnarchend und rasch langsamer werdend. Da es unmöglich war, dem Kranken etwas durch den Mund beizubringen, wurden in jeden Oberschenkel 0,06 Morph. mur. eingespritzt. Ungefähr nach 3 Minuten begann ein geringer Nachlass, die Glieder wurden schlaffer, Puls 110—120, geringer Schweiss. Nach 25 Minuten neue Contractur der Glieder, Resp. 7—8, Puls 86 bis 90, Convulsionen der Augen. Wiederholte Morphiuminjection von je 0,06 gr. in beide Arme. Nach 2 Minuten Nachlass der Erscheinungen,

Resp. 14—16, Puls 130, schwach. Die Besserung dauert 50 Minuten, worauf eine dritte Injection nöthig wird. So erhielt der Knabe im Ganzen 0,33 Morph. Die Vergiftung geschah am 22. Juni; am 3. Juli war der Kranke vollständig genesen.

Höring (Virchow's Jahresber. f. 1868 I. S. 347). Ein $3^1/_2$jähriger Knabe erhielt aus Versehen 0,03 Atropin; die heftigen Vergiftungserscheinungen wurden durch mehrere subcutane Morphininjectionen zum Schwinden gebracht; es trat vollständige Heilung ein.

F. Ph. Küthe (Schmidt's Jahrb. Bd. 159, S. 124. 1870). Die $2^1/_2$jährige Tochter eines Apothekers hatte 0,015 Atropin in 8,0 Wasser genommen. Es traten heftige Vergiftungserscheinungen ein, welche mit Morphininjectionen erfolgreich bekämpft wurden.

Steinebach (Prakt. Arzt Nr. 9, 1872). Ein vierjähriges Mädchen hatte etwa 20 Tollkirschen gegessen. Die Vergiftungserscheinungen waren convulsivische Zuckungen des ganzen Körpers, eigenthümliche Phantasmen des Gesichts und Gehörs, beständiges Sprechen, das lallend und unverständlich blieb, Delirien meist heiterer Natur, Kopf heiss, Extremitäten kalt, Radialpuls kaum fühlbar und sehr beschleunigt, Gesicht roth, Pupille weit und unbeweglich. Auf ein Brechmittel aus Ipecacuanha und Tartar. stibiat. wurde die Hülse einer Beere und auf ein zweites Brechmittel aus Cupr. sulfur. wurde eine zweite Hülse entleert. Kalte Umschläge auf den Kopf, starker Caffee, Citronenlimonade, soweit dieselben bei den Schlingbeschwerden beizubringen waren, wiederholte Essigklystiere u. s. w. blieben ganz erfolglos. In diesem Stadium der höchsten Gefahr wurde 0,01 Morphium injicirt, und als keine Wirkung erfolgte, wiederum dieselbe Dosis. Bald darauf schlief das Kind ein, und als dasselbe am Morgen von den ängstlichen Eltern geweckt wurde, fanden dieselben, dass die Sprache zurückgekehrt, die Convulsionen geschwunden und die Genesung bis auf ein leichtes Zittern der Hände und ein nur selten mehr wahrnehmbares Irresein eingetreten war.

Stevenson (Jahresber. f. Pharmakogn. 1872, S. 609). Ein 6 Jahre altes Kind erhielt aus Versehen 0,03645 Atropin in Lösung. Heilung erfolgte durch Morphin.

Hedler (Berliner klin. Wochenschrift 1875, S. 471). Ein $1^1/_4$ Jahr altes Kind, das nach ca. 0,026—0,028 Atropin sehr heftige Intoxicationserscheinungen zeigte, wurde durch Morphininjectionen geheilt.

T. E. Murell (Schmidt's Jahrb. 1876, Bd. 174, S. 239). Ein an Hornhautgeschwüren leidender 40jähriger Mann, welchem neben Atropin äusserlich, Chinin und Eisen innerlich verordnet war, hatte durch Verwechselung der Flaschen 0,016 Atropin innerlich genommen. Heilung trat nach Anwendung von Morphin ein.

P. Haueisen (Schmidt's Jahrb. 1879, Bd. 184, S. 128). Ein 4jähriges Mädchen hatte etwa 0,005 Atropin. sulfur. genommen. Es trat heftige Vergiftung ein, die durch Caffee und Morphin geheilt wurde.

V. Leder 1879 s. Binz (Berliner klin. Wochenschrift 1880, Nr. 27). Ein 17 Jahr altes Mädchen hatte aus Versehen 0,05 Atropin, welche gegen ein Augenleiden verordnet waren, innerlich genommen. Genesung erfolgte nach Morphininjectionen.

Reinl (Revue des sciences médicales 1881, I. 18. p. 486). Bei einem 6jährigen Kinde, dem 0,035 Atropin aus Versehen innerlich gegeben worden war, wurde die heftig eingetretene Vergiftung durch Morphin geheilt.

Schüler (Berliner klin. Wochenschrift 1880, S. 658). Einem an fissura ani leidenden 25jährigen Manne waren Suppositorien statt mit Extr. Belladonnae mit 0,06 Atropin verabreicht worden. Kurze Zeit nach der Application traten heftige Vergiftungserscheinungen ein, die durch Morphininjectionen beseitigt wurden.

Deutschmann (Beitrag zur Kenntniss der Atropinvergiftung. Inaug.-Dissert. Göttingen 1881). Ein 27 Jahr altes Mädchen hatte aus unerklärter Absicht eine grössere Menge von einer Atropinlösung 1,0 : 200,0 getrunken. Gegen die sehr starken Vergiftungserscheinungen wurden am ersten Tage (ausser Magenausspülung) 9 Spritzen Morphin zu 0,01 angewendet. Am dritten Tage trat Heilung ein.

J. Reitz (Wiener med. Wochenschrift 1881, S. 97—99). Ein 18jähriges Mädchen, durch subcutane Anwendung von 0,004 Atropin vergiftet, wird durch Morphin geheilt.

C. A. Sewall (Virchow-Hirsch, Jahresber. 1882, I. S. 425). Vergiftung durch 0,03 Atropin innerlich wird durch Morphininjectionen geheilt.

Zum Vergleich der Belladonnawirkung gegen Opiumvergiftung dienen folgende Fälle:

Anderson (Edinb. med. Journ. April 1854). Ein Mann hatte innerhalb 36 Stunden etwa 9 gran Morph. mur. genommen. Er lag in tiefem Coma, hatte 4 bis 5 Respirationen die Minute, sehr verengte Pupillen, äusserst schwachen und trägen Puls. Nach Anwendung von 6 Drachmen Belladonnatinctur verschwand binnen $4^1/_2$ Stunden, von der ersten Gabe an gerechnet, das Coma. In einem anderen Vergiftungsfall durch 5 Drachmen Opiumtinctur verschwanden auf Anwendung von mehr als 1 Unze Belladonnatinctur binnen 6 Stunden alle Vergiftungserscheinungen.

Mussey (Boston med. and surg. Journ. LIX. 1856). Vergiftung durch 1 Unze Opiumtinctur. Zuerst wurde Extr., dann Tinct. Bella-

donnae gegeben, bis von ersterem 7 gran, von der letzteren 1 Unze genommen worden waren. Die Genesung erfolgte vollständig und schnell ohne jede nachtheilige Wirkung der Belladonna ausser geringer Sehstörung für einige Stunden.

Rankings (Abstract. vol. XXXIII p. 280. Cincinnati Lancet). Vergiftung durch 2 Unzen Opiumtinctur wird durch Injection $^1/_2$ Unze Belladonnatinctur durch das Rectum geheilt.

Béhier (Annuaire de Thérap. par Bouchardat. 1860). Vergiftung durch eine unbestimmte Menge Laudanum Sydenhami. Genesung nach Anwendung von 0,02 Extr. Belladonn. Alcohol. — Vergiftung durch eine zwei Mohnköpfe enthaltende Abkochung. Genesung nach 0,01 Belladonna-Extract.

Motherwell (Med. Times and Gaz. Jan. 4. 1862). Vergiftung durch $1^1/_2$ Unze Opiumtinctur. Tiefes Coma. Pupillen bis zur Grösse einer Nadelkuppe zusammengezogen. Aeusserst schnelle und vollkommene Genesung nach Anwendung von $11^1/_2$ Drachmen Belladonnatinctur.

Duncan (Amer. Journ. of med. Sc. July 1862). Vergiftung durch 2 Unzen Opiumtinctur. Etwa $1^1/_2$ Stunde nach Einnahme des Giftes wurde das Gesicht roth, die Pupillen eng, der Athem stertorös, und es trat tiefes Coma ein. Nach Anwendung eines Brechmittels wurde eine stark nach Laudanum riechende Flüssigkeit erbrochen. 5 Stunden nach der Einnahme des Giftes waren die Erscheinungen noch ganz unverändert. Die Behandlung bestand in Anwendung einer Unze Belladonnatinctur innerlich und Klystieren mit 20 gran Belladonna-Extract. $27^1/_2$ Stunden nach Einnahme des Giftes war vollständige Genesung eingetreten.

Blake (l. c. p. 280). Vergiftung eines 4jährigen Kindes durch eine Drachme Opiumtinctur. Es wurden im Ganzen 18 Tropfen flüssiges Belladonna-Extract in Gaben von 2—3 Tropfen gegeben. Nach jeder Gabe Belladonna trat Besserung ein. Das Kind starb 13 Stunden nachher an Asphyxie durch Ansammlung von Schleim in den Bronchien.

Charles Caroll Lee (Amer. Journ. of med. Sc. LXXXV. Jan. 1864). Vergiftung eines 2jährigen Kindes durch eine unbestimmte Menge Laudanum. Vollständige Genesung nach Anwendung von 4 Gaben zu je 15 Tropfen Belladonnatinctur binnen 2 Stunden.

Leon Blondeau (Arch. gén. de méd. Fevr. 1865). Eine junge Dame hatte gegen einen Anfall von Migräne etwa 10 gr. Laudanum aus Versehen getrunken. Nach Caffee war Erbrechen eingetreten und wiederholte sich stets auf's Heftigste bei jedem Versuche, etwas zu trinken. Es gelang indess, der Kranken allmählich tropfenweise 4 gr. Belladonnatinctur beizubringen. Die Erscheinungen der Opium-

vergiftungen verschwanden dabei allmählich. Nach 3 Tagen konnte die Kranke als völlig genesen betrachtet werden.

Derselbe (l. c. p. 208). Eine Frau hatte in selbstmörderischer Absicht eine unbestimmte aber jedenfalls sehr bedeutende Menge Opium genommen. Mit vieler Mühe wurden der Kranken 30 Tropfen Belladonnatinctur und später noch mehr eingeflösst, aber die Vergiftungserscheinungen wurden nicht schwächer, sondern nahmen noch zu. Die Extremitäten wurden immer kälter, der Puls langsamer und schwächer, die Respirationen seltener und kürzer, aus dem Munde drang schaumiger Schleim, und es drohte Asphyxie einzutreten. Unter diesen Umständen wurden innerhalb einer halben Stunde 70 Tropfen Belladonnatinctur eingeflösst, bis Pupillenerweiterung eintrat. Der Puls wurde darauf stärker und schneller und die Inspirationen tiefer. Nachdem Hautreize, kalte Begiessung des Gesichts und eine weitere Gabe von 10 Tropfen Belladonnatinctur angewendet waren, kehrte das Bewusstsein zurück, und die Kranke war nach einer Stunde ausser aller Gefahr.

O. Sullivan (Dubl. quart. Journ. LXXIX. 1865). Ein Kind hatte ungefähr einen Scrupel Laudanum bekommen, worauf sehr bald Prostration und Erbrechen eintraten. Eine Ammoniummixtur war wirkungslos. Nach Anwendung von kalter Douche abwechselnd auf Brust und Rücken und einer Gerbsäurelösung wurde dreimal in Zwischenräumen von 2 Stunden ein Tropfen einer Belladonnalösung gegeben, die 3 gran Belladonna auf 1 Unze Wasser enthielt. Darauf erweiterten sich die Pupillen; es ging reichlich Harn und Koth ab, und am nächsten Tage war das Kind genesen.

Dodenil (Bull. gén. de Thérap. Sept. 1865). Ein Mädchen hatte in selbstmörderischer Absicht etwa 20 gr. Laudanum genommen. 5 Stunden nach Aufnahme des Giftes wurde es gefunden. Nach Anwendung von Caffee und Branntwein liessen zwar die schwersten Erscheinungen nach, aber das Erbrechen dauerte fort. 24 Stunden nach stattgehabter Vergiftung wurde die Kranke mit contrahirten Pupillen, langsamem Pulse und in schläfrigem Zustande in ein Hospital aufgenommen. Nach subcutaner Injection von 10 Tropfen einer 1 %igen Atropinlösung hörte das Erbrechen auf, der Puls wurde schneller und die Somnolenz, sowie alle übrigen Vergiftungserscheinungen verschwanden allmählich.

Adamson (Brit. med. Journ. Jan. 6. 1866). Ein 60jähriger Mann hatte etwa eine Unze Laudanum getrunken und zeigte nach 2 Stunden die ausgesprochensten Erscheinungen einer Opiumvergiftung. Ein Brechmittel war erfolglos, und nach Einführung der Magensonde wurde nur eine kleine Menge klarer Flüssigkeit entleert. Da keine Besserung eintrat, wurde $^1/_2$ und nach einer Stunde wieder $^1/_2$ Drachme Belladonnatinctur gegeben. Nach einer Stunde wurde eine, nach

2 Stunden $^1/_2$ und nach weiteren 2 Stunden wieder 1 Drachme, im Ganzen $3^1/_2$ Drachmen Tinct. belladonn. verabreicht. Nach der dritten Gabe begann die Besserung. Am andern Tage vollständige Herstellung des Kranken.

Paul d. Constantin (Journ. de Chimie méd. Tom. III. Juni 1867). Eine 23 Jahre alte Frau hatte ungefähr 30,0 Laudan. liquid. getrunken. Nach 2 Stunden waren die Vergiftungserscheinungen oscillirende Bewegungen des Kopfes, stark geröthetes Gesicht, Iris so stark contrahirt, dass ihr Durchmesser 1 mm betrug, Puls hart und frequent, Respiration normal, zuweilen tiefe Seufzer. Es wurden 15,0 Belladonnatinctur in 75 gr. schwarzen Caffee, davon stündlich ein Theelöffel verordnet. Bereits nach 10 Minuten trat Besserung ein, welche $^1/_2$ Stunde währte. Nach der zweiten Gabe trat unmittelbar Besserung von $^3/_4$stündiger Dauer ein. Nachdem Pupillenerweiterung eintrat und 14,0 Tinct. Belladonnae genommen waren, hörte man mit der Medication auf. Am nächsten Tage waren alle Krankheitserscheinungen geschwunden.

George (Bull. de Thérap. LXXIII, Octob. 1867). Eine Dame hatte aus Verzweiflung 20 gr. Laudanum getrunken. Dieselbe hatte die ersten 3 Stunden nach der Vergiftung zweimal auf schwarzen Caffee erbrochen. Der Zustand war gefährlich. Neben Somnolenz bei intactem Sensorium bestand heftiger Kopfschmerz, lästiges Hautjucken, profuser Schweiss, allgemeine klonische Krämpfe, starke Verengerung der Pupillen, Puls 60, klein, Respiration mühsam. Es wurde nun halbstündlich 1 Esslöffel einer Mixtura gummosa 150 gr. mit 5 gr. Tinct. Belladonn. verordnet. Nachdem die Mixtur viermal regelmässig genommen war, trat Besserung ein und nach weiteren 2 Stunden war dieselbe deutlich. Der Puls war voll und kräftig geworden, die Pupillen weniger eng; nur noch ein Krampfanfall trat ein. Am folgenden Tage wurde noch 1 gr. Belladonnatinctur in schleimigem Vehikel genommen, worauf die Besserung zunahm.

Die hier angeführten Fälle aus der mir zugängigen Literatur, in welchen Atropinvergiftung durch Morphin bezw. Opium und Opiumvergiftung durch Belladonna bezw. Atropin erfolgreich behandelt wurden, liefern immerhin einen für die Praxis gültigen Beweis für den Antagonismus zwischen beiden Giften. Diese Erfahrungen sind Versuchen am Menschen gleich zu setzen. Aber auch auf Grund von Thierversuchen treten mehrere Forscher für den Antagonismus ein. Es sind dies Binz[1], Heu-

[1] Deutsche medicin. Wochenschrift Nr. 12, 1877.

bach[1], Auerbach[2] u. a. m. In seinen Untersuchungen über die Gewöhnung des thierischen Organismus an Gifte fand Stark[3] den Antagonismus bestätigt, wie sich aus folgender Versuchsreihe ergiebt. Die Versuche wurden an Kaninchen angestellt und die Gifte stets subcutan applicirt.

Versuchsthier A. 1) 15. XI. 85 Atropin 0,1
Morphin 0,05
Nach 4 Stunden Erweiterung der Pupille.
2) 16. XI. 85 Atropin 0,15
Morphin 0,04
3) 17. XI. 85 Atropin 0,2
Morphin 0,04
4) 18. XI. 85 Atropin 0,25
Morphin 0,04
5) 19. XI. 85 Atropin 0,3
Morphin 0,08
6) 21. XI. 85 Atropin 0,282
Morphin 0,12
7) 23. XI. 85 Atropin 0,192
Morphin 0,16
8) 29. XI. 85 Atropin 0,192
Morphin 0,2
9) 1. XII. 85 Atropin 0,2
Morphin 0,24
Pupille erweitert.
10) 2. XII. 85 Atropin 0,25
Morphin 0,28
Das Versuchsthier legt sich auf die Seite, Pupille erweitert.
11) 3. XII. 85 Atropin 0,25
Morphin 0,28

Nach Verlauf einer Viertelstunde legt sich das Thier platt auf den Bauch, der Athem ist beschleunigt, der Kopf nach hinten zurückgebogen.

---

[1] Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Jahrg. 1878, S. 31.

[2] Beiträge zur Lehre von dem Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Inaug.-Diss. Bonn 1877.

[3] Untersuchungen über die Gewöhnung des thierischen Organismus an Gifte und über die Wirkung des Isonitrils auf den thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Erlangen 1887.

12) 4. XII. 85 Atropin 0,25
Morphin 0,28

Nach wenigen Minuten Wiederholung des eben beschriebenen Vergiftungsbildes, das Kreuz eingezogen, der Athem stark beschleunigt, der Kopf nach hinten übergelegt.

13) 6. XII. 85 Atropin 0,25
Morphin 0,28

Nach wenigen Minuten dieselben Erscheinungen, Pupille mässig erweitert, Athemnoth gross.

14) 7. XII. 85 Atropin 0,3
Morphin 0,32

15) 9. XII. 85 Atropin 0,3
Morphin 0,32

16) 11. XII. 85 Atropin 0,35
Morphin 0,36

17) 13. XII. 85 Atropin 0,35
Morphin 0,4

Die zuletzt verzeichneten Gaben waren einzeln je tödtliche. Es zeigt dieser Versuch neben der Gewöhnung des Organismus an Gifte auch die antagonistische Wirkung zwischen Atropin und Morphin. Durch vorhergegangene Versuche hatte Stark gefunden, dass Kaninchen bei allmählicher Steigerung der Dosis Morphin

von 0,01 bis 0,07 am 14. Tage,
„ 0,07 „ 0,28 „ 20. „
„ 0,05 „ 0,56 „ 27. „

starben, und dass bei allmählicher Steigerung einer Dosis Atropin von 0,001 bis 0,4 am 33. Tage erst der Tod eintrat.

Im Gegensatz zu den angeführten therapeutischen Resultaten und diesen Thierversuchen fehlt es nicht an Widersachern, welche den Antagonismus zwischen den beiden bisher behandelten Alcaloiden sowohl, wie überhaupt den Antagonismus in Abrede stellen. Diese sind ausser dem bereits genannten Camus noch Harley, Fröhlich, Koning, Reese, Gscheidlen, von Bezold, der nur sehr beschränkten Antagonismus zugiebt, und besonders Rossbach, welcher das Eintreten des Antagonismus über-

haupt nicht zugiebt. Onsum[1] spricht sich entschieden gegen den Antagonismus aus. Ebenso Harley[2], welcher behauptet, dass die Morphiumwirkung durch Atropin unterstützt werde, und dass die Atropinwirkung durch Morphin nicht hintangehalten werden könne. Nach Fröhlich[3] werden durch minimal letale Gaben Morphium die Herzschläge der Zahl nach zuerst vermehrt, alsdann bis zum Tode (durch Herzparalyse) vermindert. Diese allmähliche Verminderung wird weder durch kleine, noch durch letale Gaben Atropin gehemmt; die Herzparalyse scheint sogar bei gleichzeitiger Wirkung noch rascher zu Stande zu kommen. Das Atropin kommt aber insofern zur Geltung, als es die Vagusendigungen lähmt, ebensowenig ist Morphium im Stande, die durch Atropin gesetzte Vaguslähmung und die Herzlähmung irgendwie aufzuhalten; im Gegentheil scheinen sich die Gifte in ihrer herzparalysierenden Wirkung zu cumulieren. Koning[4] bemerkt nur ein zusammengesetztes Vergiftungsbild, nichts Antagonistisches; nur glaubt er, die Respiration sistire weniger rasch auf Atropin, wenn Morphium nachgegeben würde. Reese[5] findet bei seinen Versuchen an Hunden, dass Morphium die lähmende Wirkung des Atropin verstärke und schliesst den Antagonismus aus. Während Gscheidlen[6] eine Lähmung des Athemcentrum bis zur Apnöe durch Morphin annimmt, bei welcher das Atropin für einige Zeit etwa soviel nützen würde, wie die künstliche Athmung,

---

[1] Centralblatt für Pharmakologie 1864, p. 627.

[2] Brit. med. Journ. 1868 March and April.

[3] Fröhlich, pharmakolog. Untersuchungen von Rossbach. Würzburg. I. Bd. S. 228.

[4] Over de antagonistische Werking van het Morphium en de Atropine. Arnheim 1870.

[5] Americ. Journ. N. S. 122. April 1873.

[6] Ueber die physiol. Wirkungen des essigsauren Morphiums. Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium zu Würzburg, 3. Heft 1868.

behaupten von Bezold[1] und Blöbaum[2] eine Erregung desselben Centrum und sprechen ihren Standpunkt folgendermassen aus: das Morphium lähmt die Thätigkeit sämmtlicher Herznerven und des vasomotorischen Centrums, die sensiblen und motorischen Nerven nach einer kurzen Erregung. Beide Gifte wirken daher in gleichem Sinne, und nur etwa im Beginn ihrer Wirkung könnten sie als Antagonisten erscheinen, indem sich die Aeusserungen ihrer Wirkungen zeitlich verschieden verhalten und diese auch von verschiedener Intensität sind. Endlich aber müssen die Wirkungen beider Gifte sich summiren und ein letales Ende um so sicherer bedingen.

Auf eine Analyse darüber, ob die angeführten Untersuchungen, welche an Fröschen, Spatzen, Kaninchen, Katzen, Hunden und Pferden angestellt wurden, scharf genug beobachtet und alle Fehler dabei vermieden wurden, kann ich hier nicht eingehen. Wo die Erfahrungen am kranken vergifteten Menschen so bestimmt reden, da darf man wohl annehmen, dass das Thierexperiment in Folge unrichtiger oder unzureichender Anordnungen nicht entsprechende Resultate lieferte oder dass man negative Erfahrungen am Thier in unrichtiger Weise auf den Menschen übertragen hat.

Soweit über den Antagonismus zwischen Atropin und und Morphin. Alle Untersuchungen, welche angestellt wurden, um das Vorhandensein eines physiologischen Antagonismus überhaupt zu beweisen oder um die Wirkung eines Giftes gegenüber der bekannten Wirkung eines andern zu studiren, hier auch nur kurz anzugeben, würde zu weit führen.

Ausser Morphin wird Physostigmin als Antagonist des

---

[1] Ueber die Wirkungen des schwefelsauren Atropins. Würzburg 1867.

[2] De vi physiologica Atropini sulfurici. Diss. inaug. Gryphiae 1866.

Atropin bezeichnet[1]. Hierüber hat Rossbach[2] geschrieben. Derselbe bezweifelt zunächst einen einfachen Antagonismus, dann aber auch einen doppelseitigen. Ein physiologisches Gegengift A könne die Wirkung eines Giftes B, durch welches ein Organ bereits so verändert sei, dass der Tod unausbleiblich sei, nicht mehr aufheben, sodass die restitutio ad integrum eintrete. Nach eingehendem Studium der einschlägigen Literatur fand Rossbach, dass fast alle Forscher, die exacte Versuche darüber gemacht haben, nur einen einseitigen Antagonismns oder gar keinen gefunden hätten, oder dass sogar die schädliche Wirkung des einen Giftes durch Einverleibung des sog. Gegengiftes vermehrt würde. Heidenhain[3] fand einen vollkommenen doppelseitigen Antagonismus in der Wirkung von Atropin und Physostigmin auf die secretorischen Chordafasern, und einen einseitigen Antagonismus in der Wirkung auf die vasomotorischen Drüsennerven.

Den erst bezeichneten doppelseitigen Antagonismus in Bezug auf die glandul. submaxill. glaubt Rossbach zugeben zu dürfen. Um indess zu einem endgültigen Resultat zu kommen, stellt derselbe zwei Versuche an, auf Grund deren er folgende allgemeine Sätze aufstellt:

1. Es giebt keinen doppelseitigen physiologischen Antagonismus zwischen den Wirkungen zweier Gifte im Sinne von plus und minus weder auf die Function einzelner scharf begrenzter Organe oder Organtheile, noch auf die Rettung des Lebens. 2. Wirken zwei Gifte auf denselben engbegrenzten Organtheil bei einer gewissen Dosirung im entgegengesetzten Sinne, das eine lähmend,

---

[1] von Bourneville und Barthelew.

[2] Der Antagonismus in der Wirkung des Atropin und Physostigmin auf die Speichelsecretion und die Gesetze des physiologischen Antagonismus. Pflügers Archiv. Bd. V, 1872.

[3] l. c.

das andere erregend, so hebt nur das lähmende Gift die Einwirkung des erregenden Giftes auf dieses Organ auf, aber meist nicht so, dass dieses Organ ad integrum restituirt wird, sondern nur so, dass es, weil gelähmt, seine Erregung und Reizbarkeit verliert. 3. Das einen engbegrenzten Organtheil erregende Gift dagegen hebt unter keinen Umständen die vorhergegangene Wirkung eines lähmenden Giftes auf. Es kann ein solcher doppelseitiger Antagonismus allerdings vorgetäuscht werden dadurch, dass ein lähmendes Gift in sehr kleiner Gabe nur den nervösen Endtheil eines Organs lähmt, dagegen den jenseits dieser liegenden drüsenzelligen oder muskulösen Theil intact lässt; indem nun ein erregendes Gift auf letzteren Theil wirkt, kann der Schein erweckt werden, als ob die gelähmten Theile wieder erregt worden wären. 4. Es kann daher nur ein Fall gedacht werden, wo das Leben des ganzen Thieres nach Vergiftung mit einem Gift durch ein physiologisches Gegengift gerettet werden kann: wenn nämlich durch die heftige Erregung eines oder mehrerer Organe nach Vergiftung mit einer erregenden Giftgabe das Leben bedroht würde. In diesem Falle könnte das Leben in zweierlei Art gerettet werden, indem nämlich die abnorme Erregung der lebenswichtigen Organe durch das lähmende Gift der normalen Erregbarkeit genähert wird, oder indem die erregten Organe gelähmt werden; bei letzterem Vorkommniss dürfte aber die Lähmung der betreffenden Organe dann selbst wieder das Leben nicht bedrohen. 5. Das Bestehen eines einseitigen physiologischen Antagonismus zwischen zwei Giften in einem beschränkten Sinne kann also nicht geläugnet werden. Zur Lebensrettung dient dann stets nur ein die bedrohten Organe in ihrer Reizbarkeit herabsetzendes und lähmendes Gift. Dieses letztere dürfte aber dann selbst nie in tödtlichen, sondern nur mit äusserster Vorsicht in kleinsten Gaben gereicht werden, die so lange zu wiederholen wären, bis die Herabsetzung der abnorm erhöhten Erregung eine

der normalen ähnliche geworden wäre. 6. Wenn zwei Gifte auf einen engbegrenzten Theil eines Organismus entgegengesetzt wirken, so folgt daraus nicht, dass dieselben auch auf alle übrigen Organtheile des Körpers in entgegengesetztem Sinne wirken.

Will man nun auch zugeben, dass bei Thierversuchen sich eine antagonistische Wirkung verschiedener als Antagonisten bezeichneter Alcaloide in ihrer Wirkung auf einzelne Organe bezw. deren Functionen nicht zeigt oder selbst nicht besteht, so ist Rossbach doch entschieden mit der Behauptung zu weit gegangen, dass überhaupt kein physiologischer Antagonismus bestehe.

Bei seinen Versuchen über die Wirkung der Blausäure fand Preyer[1], dass das Leben der Versuchsthiere, welchen eine mehr als tödtliche Menge Blausäure beigebracht wurde, durch Einverleibung von Atropin erhalten wurde. Zu diesen Versuchen wurde Preyer durch folgende Ueberlegung geführt:

Blausäure wirkt 1. auf die Endigungen des Vagus in der Lunge, welche sie so stark reizt, dass Respirationsstillstand eintritt; 2. auf den Herzvagus, sodass Herzstillstand eintritt; 3. auf das respiratorische Centralorgan, sodass die Respiration verlangsamt wird. Atropin hingegen lähmt: 1. die Endigungen des Vagus in den Lungen; 2. die im Herzen; 3. wirkt es auf die Thätigkeit des Centralapparats respirationsbeschleunigend. Demnach müssen die beiden Gifte, die isoliert eine entgegengesetzte Wirkung hervorbringen, zusammen in den Organismus gebracht, eine antagonistische Wirkung gaben. Und diese Ansicht wurde auch vor kurzem durch die Erfahrung am Menschen als richtig erwiesen[2]. Ein Kanzleigehülfe hatte in selbstmörderischer Absicht eine erhebliche Quantität

---

[1] Die Blausäure, Bonn 1868.

[2] Pharm. Zeitung Nr. 30, 1890.

Cyankalium genommen und, um seinen Zweck sicher zu erreichen, auch noch von einer Atropinlösung getrunken. Der Patient fand sich nach vorübergehenden Ohnmachten am folgenden Tage ganz wohl.

Weiterhin wird als Antagonist des Atropin das von Schmiedeberg und Koppe im Agaricus muscarius und von Brieger im faulenden Dorsch nachgewiesene und das später auch synthetisch dargestellte Muscarin angesehen. Versuche darüber wurden neben andern von Seth N. Jordan angestellt und eine antagonistische Wirkung beider erwiesen. Nach der Ansicht der meisten Autoren, welche den Antagonismus überhaupt zugeben, sind Muscarin und Atropin wahre Antagonisten.

Auch nur die Resultate einzelner Untersuchungen, welche für und wider den Antagonismus mit andern Giften als den genannten angestellt wurden, anzuführen, würde zu weit führen. Einerseits anerkannt, andrerseits bestritten wird der Antagonismus

zwischen Morphin	und	Blausäure,
„	„	Aconitin,
„	„	Strychnin,
Strychnin	„	Chloroform, Aether, Chloral,
„	„	Aconitin,
„	„	Blausäure,
„	„	Nicotin,
„	„	Extr. cannab.
„	„	Campher,
„	„	Physostigmin,
Physostigmin	„	Bromkalium,
„	„	Chinin,
Aconitin	„	Papaverin,
Curare	„	Methylstrychnin,
Digitalin	„	Saponin u. a. m.

Es lag in meiner Absicht, speciell über den Antagonismus zwischen Muscarin und Atropin Versuche anzustellen, und zwar wollte ich bestimmen, in welchem Verhältnisse beide gemischt dem thierischen Organismus einverleibt werden mussten, so dass die plus Wirkung des einen die minus Wirkung des andern aufhebe. Aus folgenden Gründen gab ich indess diese Absicht auf. 1. Das Muscarin ist nicht leicht chemisch rein zu haben, und es ist längst bekannt, dass die käuflichen Präparate nicht nur der Intensität, sondern auch der Qualität ihrer Wirkung nach oft erhebliche Abweichungen darbieten; 2. Lösungen von ganz bestimmtem Gehalt lassen sich kaum herstellen und verderben ausserdem sehr leicht; 3. liegt die Möglichkeit vor, dass die Alcaloide, sei es bei der Einführung per os, sei es bei subcutaner Einführung, abgeschwächt oder auch qualitativ verändert werden, und zwar nicht in gleichem Grade beide, sondern in ganz unberechenbarer Weise. So kann der eine oder andere Stoff in einem Organ, der Leber oder in den Lymphbahnen zurückgehalten werden, sodass schliesslich das Transsudat aus dem Blute, welches doch in den Herzganglien wirksam wird, die beiden Stoffe in ganz anderem Verhältniss als bei der Einverleibung enthält. Intravenöse Injectionen aber, mit denen man einen solchen Fehler ausschalten könnte, konnten deshalb nicht in Frage kommen, da dieselben nicht beliebig oft und rasch hinter einander bei einem Versuchsthier ausgeführt werden konnten; 4. bei der bekannten Gewöhnung des Organismus an Gifte konnten die späteren Versuche, welche doch die massgebenderen sein mussten, kein klares Bild der Wirkung mehr geben. Von den Schwierigkeiten, die sich bei der individuellen Verschiedenheit der Versuchsthiere, der Ernährung, Erregung derselben u. dgl. zeigen würden, und welche bei der schliesslichen Beurtheilung doch in Betracht gezogen werden müssten, will ich vollends schweigen. Kurz ein bestimmtes Resultat wäre vieldeutig gewesen.

Einfacher und klarer wären schon Versuche mit isolirten Organen, etwa mit dem ausgeschnittenen Froschherzen, welches man mit Gemischen von Herzgiften füllen könnte, noch einfacher aber sind Versuche mit den Agentien, welche in den Organen die jeder Thätigkeit zu Grunde liegenden Zersetzungen oder richtiger gesagt die Anfänge der Zersetzungen veranlassen. Diese Agentien sind wahrscheinlich Substanzen fermentartiger Natur[1]. Da dieselben aber aus den Organen nicht mit Leichtigkeit einigermassen rein zu erhalten sind, so wird man geführt zu Versuchen mit den durch Drüsen ausgeschiedenen Fermenten, den sogenannten Enzymen, die als Drüsenfermente von den Organfermenten, wenn auch nicht in prinzipieller Weise, zu unterscheiden sind. Hauptsächlich durch die Untersuchungen von O. Nasse[2] ist nun bekannt, dass die Enzyme in ähnlicher Weise, wie ganze Organe — Protoplasma — in ihrer Thätigkeit durch fremde Substanzen gehemmt oder gefördert werden, und dass diese Abhängigkeit specifisch ist für jedes Ferment.

Liesse sich nun durch Versuche mit Fermenten zeigen, dass bei gleichzeitigem Zusatz einer hemmenden und einer beschleunigenden Substanz, von denen jene allein den Fermentationsprocess gerade soviel hemmt wie diese denselben beschleunigt, die Wirkung Null erreicht wird, so wäre damit der Beweis für die antagonistische Wirkung der Beschleunigungs- und Hemmungsmittel im Besonderen, und des physiologischen Antagonismus im Allgemeinen erbracht. Es ist selbstverständlich, dass nicht solche Stoffe gewählt werden, welche sich mit einander zu einer indifferenten Verbindung zusammenlegen, wie etwa Säuren

[1] Vergl. hierüber verschiedene Abhandlungen von O. Nasse, bes. Biol. Centralbl. VI, S. 235, 1886, und Sitzungsberichte der naturforsch. Gesellsch. zu Rostock am 25. Oct. 1884 und 23. Febr. 1889.

[2] Archiv f. d. ges. Physiol. XI, S. 138, 1875.

und Basen, die ja an und für sich natürlich auch Einfluss auf Fermentprocesse besitzen können und auch thatsächlich besitzen.

Wie aus den Untersuchungen Nasse's, unter dessen gütiger Belehrung und Leitung ich meine Versuche anstellte, ferner hervorgeht, ist das Invertin ein hemmenden wie beschleunigenden Substanzen gegenüber sehr sensibles Ferment. Während die Invertirung von Rohrzucker durch Kalisalze gehemmt wurde, wurde dieselbe durch Ammoniumsalze in auffallender Weise beschleunigt. Und ebenso hat Nasse für verschiedene Alcaloide eine entgegengesetzte Wirkung festgestellt. Es wurden deshalb Versuche mit Invertin und Rohrzucker als am meisten versprechend in Aussicht genommen und zwar unter Zusatz von KCl und NH_4Cl einerseits und von Curare und Chinin andererseits.

Das Invertin nach den Angaben von Liebig[1] und Hoppe-Seyler[2] dargestellt und in Glycerin gelöst ist mir von Herrn Professor Nasse freundlichst für meine Untersuchung überlassen worden.

Bevor ich nun zur Beschreibung der Methode komme, welche bei Anstellung der Versuche innegehalten wurde, sei bemerkt, dass der verwendete Rohrzucker vor seiner Anwendung mit Alkohol gewaschen und im Exsiccator getrocknet wurde, und dass auch die verwendeten Salze als chemisch reine bezeichnet werden können. Die Wägungen des Zuckers und der Salze wurden auf das genaueste vorgenommen und die bestimmten Quanta in destillirtem Wasser bei einer Temperatur von ca. 15° R. in genau mensurirten Kölbchen gelöst. Auf diese Weise wurden hergestellt eine 5%ige Zuckerlösung, und zwar

---

[1] Annal. d. Chemie u, Pharm. CLIII, p. 137.

[2] Tageblatt der 44. Naturf. Versammlung. Rostock 1871, p. 137.

nur für jede einzelne Versuchsreihe oder auch wohl gleichzeitig für mehrere, wenn diese so rasch aufeinander folgten, dass Zersetzungen ausgeschlossen waren, dagegen eine 25 %ige Chlorkalium- und eine 10 %ige Chlorammoniumlösung in grösserer Menge für längere Zeit im Voraus.

Die Versuchseinrichtung war im Wesentlichen die s. Z. von Nasse[1] angewendete. In Probirröhren von gleicher Weite und etwa 30 ccm fassend werden genau gemessene gleiche Volumina der Lösung des zu zersetzenden Körpers und der verschieden concentrirten Salzlösungen und zum Schlusse gleiche Quantitäten des zugehörigen Fermentes gebracht, und der Inhalt durch vorsichtiges Schütteln wohl gemischt. Alle zu demselben Versuche gehörigen Gläser werden in den passend hergerichteten Löchern einer dicken Korkscheibe befestigt. Letztere schwimmt in einem Wasserbad und wird durch eine Maschine in steter Drehung gehalten, während durch eine Gasflamme das anfangs eiskalte Wasser des Wasserbades erwärmt wird und unter Controle von Thermometer und Uhr auf bestimmter Temperatur bestimmt lange Zeit gehalten wird. So werden alle Mischungen annähernd gleiche Zeit und gleichmässig erwärmt. Der Versuch endet mit Zerstörung des Ferments; weitere nachträgliche Zersetzungen sind nicht möglich.

Ich bemerke dazu aber noch das Folgende: Die Invertinlösung wurde nicht erst zugefügt zu den einzelnen Mischungen von Wasser, K Cl-lösung, NH_4 Cl-Lösung u. s. w., welche alle, um den gleichen Invertingehalt zu haben, genau das gleiche Volumen besitzen müssen und durch Wasser leicht auf gleiches Volumen zu bringen sind, sondern im Voraus zu einer bestimmten auf 0° abgekühlten

[1] a. o. a. O. S. 144.

Menge der Rohrzuckerlösung. Von dieser Mischung werden dann gleiche Mengen — meist 10 ccm — zu den Salzmischungen in den Reagensröhren und die zum Vergleich mit destillirtem Wasser allein gefüllten Reagensröhren gegeben, aber auch erst, nachdem diese alle ebenfalls auf 0 ° abgekühlt waren, sodass also einstweilen jede Fermentwirkung ausgeschlossen war. Die vollkommene Mischung der verschiedenen Flüssigkeiten in den Reagensröhren geht nicht ohne einen kleinen Fehler ab, da die einzelnen Röhren unter Verschluss der Oeffnung mit dem durch einen Gummifinger armirten Daumen einige Male ohne eigentliches Schütteln umgedreht werden müssen. Die an dem Gummi haftende Flüssigkeit ist durch Abstreichen an dem Rand des Reagensglases möglichst in dieses zurückzubringen, wobei kleinste Mengen verloren gehen, die das Endresultat, wenn auch in sehr geringer Weise, so doch immer beeinflussen können. Nun werden noch im Eiswasser die Reagensröhren in der Korkscheibe befestigt, und schliesslich diese hinübergebracht in ein geeignetes Wasserbad, gefüllt mit Eiswasser oder mit Wasser von ca. 10 °, so wie es gerade der Wasserleitung entnommen wird, und dann mit der kleinen Laboratoriumsturbine in Verbindung gebracht. Dabei wurde darauf geachtet, dass das Niveau der Flüssigkeit in den Röhrchen tiefer stand, als das Niveau des Wasserbades war. Während nun durch die Turbine die Drehscheibe in gleichmässige Bewegung gesetzt war, wurde das Wasserbad auf das Temperaturoptimum der Invertinwirkung erwärmt. Sobald der Versuch beendet werden sollte, wurde die Temperatur des Wassers möglichst rasch durch grosse Gasflammen bis nahe an die Siedetemperatur erhöht, oder auch die ganze Scheibe oder einzelne Reagensröhren rasch in siedendes Wasser übertragen. Die hohe Temperatur braucht nur kurze Zeit unterhalten zu werden, um das Invertin zu tödten. Man lässt dann die Mischungen abkühlen und bringt sie durch

Zusatz von destillirtem Wasser auf das Volumen von 100 ccm.

Zur Bestimmung des Zuckergehaltes schien mir Fehling'sche Lösung oder eine andere der gebräuchlichen Titrirflüssigkeiten nicht geeignet, nicht allein, weil jedesmal nur eine verhältnissmässig kleine Quantität zu prüfender Lösung und diese noch dazu der Verdünnung wegen nur schwach zuckerhaltig zu Gebote stand, sondern weil auch der wechselnde Gehalt an Ammoniumsalz Störungen bedingen musste.

Ich bediente mich daher folgender von Nasse angegebener Titrirmethode.

Zur Ausführung derselben bedarf man eines Titrirgestells mit fünf grösseren genau zu einander passenden Büretten mit 100 ccm oder mehr Volumen. Von diesen Röhren wird eine mit Natronlauge, die andere mit Kupferlösung, die dritte mit Ammoniak, die vierte mit der zu prüfenden Flüssigkeit und die fünfte mit Wasser gefüllt. Letztere hat den Zweck, in einer jeden Versuchsreihe, in welcher das Verhältniss der angewendeten Kupfersulfatlösung zu der Natronlauge immer das gleiche sein muss, auch stets die gleiche Concentration der mit einander auf ihren Zuckergehalt zu vergleichenden Flüssigkeiten herzustellen. Es ist ja bekanntlich nur unter diesen Verhältnissen das Reductionsvermögen der Kohlehydrate das gleiche. Es müssen also die stärker invertirten Lösungen immer in leicht genau zu berechnendem Verhältniss so weit verdünnt werden, bis sie im Gehalt an Invertzucker den am wenigsten invertirten Lösungen gleich sind. Achtet man hierauf nicht, dann erhält man oft nicht unbeträchtliche Differenzen bei der Titrirung. Im Uebrigen wird die Titration ausgeführt, wie sie von Nasse[1] beschrieben worden ist. „Es werden anfangs mit nur kleinen Mengen

[1] l. c. S. 145.

Mischungen der (auf 100 ccm verdünnten) zu titrirenden Flüssigkeit und einer sehr stark verdünnten (1 ccm = 0,001 g Traubenzucker) Lösung von Kupfervitriol in verschiedenen Verhältnissen angefertigt, und je nach dem Ausfall der Proben: ob Entfärbung der stark alkalisch gemachten Probe eintritt oder nicht, Mischungen in andern Verhältnissen gemacht mit immer grösser werdenden Mengen, von denen aber zum Kochen stets nur einige ccm verwendet werden. So rückt man dem Punkte, bei dem noch gerade Entfärbung eintritt, von beiden Seiten immer näher. Da aber dieser Punkt stets schwer zu bestimmen ist wegen des die Farbe der Kupferlösung verdeckenden Kupferoxyduls, so wird letzteres in Lösung gehalten und zu diesem Zwecke der zu kochenden Flüssigkeit einige Tropfen einer concentrirten Lösung von Chlorammonium zugesetzt."

Schon seit längerer Zeit wird im Institute nicht mehr Chlorammonium, sondern direct Ammoniak — auch stets möglichst im gleichen Verhältniss — benutzt. Nach genügendem Kochen wird das Reagensrohr, noch bevor es von der Flamme entfernt wird, mit einem Gummistopfen verschlossen und die Flüssigkeit auf ihre Farbe mit zwei andern Röhrchen, von welchen das eine klares Wasser, das andere eine sehr schwach blau gefärbte Flüssigkeit enthält, und welche beide zur besseren Unterscheidung der Farbendifferenzen auf weissem Untergrunde stehen, verglichen. Je nach Bedürfniss werden nun in der oben beschriebenen Weise andere Mischungen von Kupfersulfatlösung und der zu titrirenden Flüssigkeit angefertigt.

Bei den nachstehenden Tabellen ist noch vorher zu bemerken: Die zur Titration benutzte Kupfersulfatlösung war stets annähernd zweiprocentig, übrigens, da es auf absolute Werthe nicht ankam, nicht ganz genau bestimmt. In der letzten Spalte der beigefügten Tabellen ist aus den Zahlen der vorletzten Spalte, welche angiebt, wie viel

ccm Kupferlösung durch den in dem betreffenden Versuch gebildeten Invertzucker reducirt worden, das Reductionsvermögen für die einzelnen Versuche bezogen auf das Reductionsvermögen in dem Versuch ohne Zusatz fremder Moleküle, und dieses = 100 gesetzt, berechnet worden.

Zu der bei jedem Versuche angegebenen Dauer darf nicht vergessen werden zu bemerken, dass die Zeitangabe nicht ganz genau ist. Denn es kann in der Periode bis zur Erreichung des Temperaturoptimum noch nicht und zum Schluss bei der Erwärmung über das Temperaturoptimum das Ferment nicht mehr seine volle Wirksamkeit entfalten. So wäre also von der sogenannten Versuchsdauer stets ein Abzug zu machen, aber bei kurzer Dauer ein verhältnissmässig viel grösserer, als bei längerer Dauer. Uebrigens pflegte, wie oben schon erwähnt, besonders die Erhitzung bis zur Vernichtungstemperatur möglichst beschleunigt zu werden.

Endlich muss besonders hervorgehoben werden, dass niemals aller Rohrzucker invertirt worden ist, sondern nur ein Bruchtheil.

Von den von mir angestellten Versuchen theile ich nur eine kleine Auswahl mit. Es bleiben nicht nur alle diejenigen fort, mit welchen ich die Untersuchungsmethode einübte, und die daher nicht alle ganz einwandfrei sein dürften, sondern auch diejenigen, bei denen es Aufgabe war, zu ermitteln, welche Mischungen von Rohrzucker, Ferment und fremden, den Fermentprocess beeinflussenden Stoffen für unsere Zwecke am geeignetsten waren, und zugleich auch, wie lange bei diesen Mischungen die Versuche dauern sollten.

Zunächst gebe ich eine Uebersicht der Versuche mit Chlorkalium und Chlorammonium. Von der Invertinlösung sind in allen Versuchen, bei denen es nicht besonders angeführt ist, 12 Tropfen auf 100 ccm Rohrzuckerlösung gefügt worden.

Zu dem letzten Versuch Va sei hier noch einmal ausdrücklich hervorgehoben, dass die verwendete Chlorammoniumlösung nicht 10 %ig, sondern 25 %ig gewesen ist. Es sollte hierbei bestimmt werden, ob bei höherm Procentgehalt der Mischungen an Chlorammonium eine demselben entstprechend stärkere Invertirung des Rohrzuckers stattfände.

Tabelle

№ des Versuches und Dauer.		Zusammensetzung der Mischung in ccm			
		25 % Lösung von K Cl.	10 % Lösung von NH_4Cl.	Wasser.	5 % Lösung v. Rohrzucker.
VII 120 Minuten	1	0	0	15	10
	2	5	0	10	10
	3	0	5	10	10
	4	5	5	5	10
	5	3	12	0	10
	6	0	2	13	10
	7	0	15	0	10
VIIIa 45 Min.	1	0	0	15	10
	2	5	0	10	10
	3	0	5	10	10
	4	5	5	5	10
VIIIb 60 Min.	5	0	0	15	10
	6	5	0	10	10
	7	0	5	10	10
	8	5	5	5	10
VIIIc 135 Min.	9	0	0	15	10
	10	5	0	10	10
	11	0	5	10	10
	12	5	5	5	10
VI 60 Minuten	1	0	0	15	10
	2	0	0,5	14,5	10
	3	0	10	5	10
	4	5	0,5	9,5	10
	5	5	2,5	7,5	10
	6	5	5	5	10
	7	5	7,5	2,5	10
	8	5	10	0	10
Va 120 Min.	5	0	0	15	10
	6	5	2,5	7,5	10
	7	5	5	5	10
	8	5	7,5	2,5	10

I.

% Gehalt der Mischung an KCl.	% Gehalt der Mischung an NH_4Cl.	1 ccm Cu-Lösung wird reducirt durch ccm	Red. Vermögen in ccm	Stärke der Fermentwirkung.		Bemerkungen.
0	0	7,25	13,8	100		
5	0	11	9,1	66		
0	2	7,5	13,3	96		
5	2	8,75	11,4	80		
3	4,8	7,25	13,8	100		
0	0,8	8,5	10,2	74		
0	6	6,25	16	116		
0	0	20	5	100		Die 8 unter VIII aufgeführten Versuche sind zusammen in einem Wasserbad gemacht worden; die Gläser von a und b waren zu der angegebenen Zeit aus dem gemeinsamen Wasserbad herausgenommen und in kochendes Wasser gestellt.
5	0	65	1,6	30		
0	2	18,5	5,4	110		
5	2	27,5	3,6	72		
0	0	12,5	8	100	(160)	
5	0	24	4,2	52	(832)	
0	2	16,5	6	75	(120)	
5	2	18,5	5,4	67	(107)	
0	0	2,5	40	100	(800)	
5	0	11,5	8,7	22	(176)	
0	2	1,75	21	52	(416)	
5	2	6,5	15,4	38,5	(308)	
0	0	3,75	26,7	100		
0	0,2	3,75	26,7	100		
0	4	4,25	23,6	84,5		
5	0,2	5,8	17,2	64,4		
5	1	4,9	20,4	76,4		
5	2	4,75	21,05	78,8		
5	3	4,75	21,05	78,8		
5	4	4,75	21,05	78,8		
0	0	2,15	41,1	100		Die NH_4Cl-lösung war 25 %.
5	2,5	1,85	54,05	131,5		
5	5	1,85	54,05	131,5		
5	7,5	1,75	57,1	138,9		

In dem ersten der in vorstehender Tabelle angeführten Versuche unter VII 5 hat es sich ereignet, dass bei einem Gehalt der Mischung von 3 % KCl und 4,8 % NH_4Cl dasselbe Reductionsvermögen resultirte, wie in der salzfreien Zuckerlösung. Hier wäre also ein vollkommener Antagonismus bis zum Intactbleiben der fermentativen Kraft constatirt. Natürlich aber kann es sich nur um einen Zufall handeln. Auch ohne sein Eintreten hätte unsere Aufgabe gelöst werden können. Man wird sie als gelöst betrachten dürfen, wenn dem arithmetischen Mittel aus der Summe der Reductionsvermögen in den beiden Versuchen mit nur einer der verwendeten Substanzen gleich gefunden wird das Reductionsvermögen bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Substanzen, natürlich in derselben Menge, wie in den Einzelversuchen. Dies ist aber in der That der Fall, wie folgende Zusammenstellung lehrt:

Versuch VII.

Reductionsvermögen:

gefunden in 2 (5 % KCl) 9,1
„ „ 3 (2 % NH_4Cl) 13,3
daraus berechnet 22,4 : 2 = **11,2**
gefunden in 4 (5 % KCl + 2 % NH_4Cl) **11,4.**

Versuch VIII a.

Reductionsvermögen:

gefunden in 2 (5 % KCl) 1,6
„ „ 3 (2 % NH_4Cl) 5,4
daraus berechnet 7,0 : 2 = **3,5**
gefunden in 4 (5 % KCl + 2 % NH_4Cl) **3,6.**

Versuch VIII b.

Reductionsvermögen:

gefunden in 6 (5 % KCl) 4,2
„ „ 7 (2 % NH_4Cl) 6,0
daraus berechnet 10,2 : 2 = **5,1**
gefunden in 8 (5 % KCl + 2 % NH_4Cl) **5,4.**

Versuch VIII c.

Reductionsvermögen:

gefunden in 10 (5 % KCl) 8,7

„ „ 11 (2 % NH_4Cl) 21,0

daraus berechnet 29,7 : 2 = **14,9**

gefunden in 12 (5 % KCl + 2 % NH_4Cl) **14,4.**

Versuch VI.

Reductionsvermögen:

gefunden in 4 (5 % KCl) 17,2[1]

„ „ 3 (4 % NH_4Cl) 23,6

daraus berechnet 40,8 : 2 = **20,4**

gefunden in 8 (5 % KCl + 4 % NH_4Cl) **21,5.**

Ich verfehle nicht, noch darauf aufmerksam zu machen, dass zwischen den berechneten und gefundenen Werthen Differenzen bis zu 6 % bestehen. Wenn man aber bedenkt, an wie viel Stellen kleine Fehler gemacht werden können, die aber bei den kleinen Flüssigkeitsmengen schon recht grosse sind — so entsteht z. B. durch Zugabe von einem Tropfen mehr aus der Pipette mit den 10 ccm Zuckerlösung ein Unterschied um 0,5 %, und wenn auf diese Weise auf der einen Seite ein Tropfen mehr, auf der andern ein Tropfen weniger zugefügt wird, entsteht bereits ein Fehler um 1 %; ferner ist das Reductionsvermögen oft sehr klein u. s. w. — so kann die Uebereinstimmung zwischen den beiden Werthen sogar als vorzüglich betrachtet werden.

Kehre ich zu dem als zufällig bezeichneten Resultat in VII 5 zurück, so muss zu demselben hervorgehoben werden, dass es durchaus falsch wäre, daraus zu schliessen, es müssten KCl und NH_4Cl in ihrer Wirkung sich stets aufheben, wenn sie in dem Verhältniss 3 : 4,8 einer Invertin-Rohrzuckermischung zugefügt würden. Wäre wirklich

[1] Die 0,5 NH_4Cl entsprechend einem Procentgehalt von 0,2 NH_4Cl sind nach dem Ergebniss der Untersuchung von Mischung 2 derselben Reihe ohne Wirkung geblieben und können daher ausser Betracht gelassen werden.

noch bei einem Gehalt der Mischung von x·3% KCl das Reductionsvermögen gerade Null geworden (also vollkommene Hemmung erreicht), und andererseits bei dem Gehalt von x·4,8% NH_4Cl das Reductionsvermögen gerade 200 geworden, sodass als Mittel wieder 100 erhalten würde, wie in der salzfreien Mischung, so würde doch bei weiterer Steigerung des Gehaltes an KCl selbstverständlich jede Berechnung unmöglich werden. Aber auch ohnedies muss der unregelmässige Verlauf der Curven für KCl und NH_4Cl — auf der Abscisse der Procentgehalt der Mischung, auf den Ordinaten das Reductionsvermögen aufgetragen — die auch bei NH_4Cl auftretende Hemmung, sowie das Constantbleiben des Reductionsvermögens, wenn bei gleichbleibendem Gehalt an KCl der Gehalt an NH_4Cl fast um das Vierfache steigt (s. d. Vers. Va und VI) von einem solchen Schluss abhalten. Bezüglich des Verlaufs der Curven kann auch noch auf die Versuche von Nasse hingewiesen werden, aus denen hervorgeht, dass mit Steigen der NH_4Cl-Menge auch die Beschleunigung der Inversion wieder abnimmt, um, wie sicher auch ohne vorliegende Versuche anzunehmen ist, schliesslich auch zur Hemmung zu werden.

Endlich muss auch noch darauf aufmerksam gemacht werden, dass auch mit der Versuchsdauer die Curven sich ändern. Hierfür darf ich wohl ohne eingehende Besprechung auf die Versuche VIII, a, b, c hinweisen; die Zahlen der letzten sprechen für sich selbst.

Ich lasse nun eine Uebersicht der Versuche mit Curare und Chininsulfat folgen.

Tabelle II.

№ des Versuches und Dauer.		Zusammensetzung der Mischung in ccm: 0,5 % Lösung von Curare.	0,5 % Lösung v. Chinin-Sulf.	Wasser.	10 % Lösung v. Rohrzucker.	1 ccm Cu-Lösung wird reducirt durch ccm	Red. Vermögen in ccm	Stärke der Fermentwirkung.	Bemerkungen.
XII a	1	0	0	15	10	58	1,7	100	Zu 200 ccm Zuckerlösung waren 25 Tropfen Invertinlösung zugefügt. Im Uebrigen gehören die 3 Versuche XII so zusammen wie die 3 Versuche VIII s. o.
	2	5	0	10	10	11,5	8,7	512	
33 Minut.	3	0	3	12	10	150	0,7	35	
	4	5	3	7	10	23	4,4	258	
XII b	5	0	0	15	10	55	1,8	100 (106)	
	6	5	0	10	10	9,5	10,5	583 (618)	
63 Minut.	7	0	3	12	10	130	0,77	43 (45)	
	8	5	3	7	10	19	5,3	294 (312)	
XII c	9	0	0	15	10	35	3	100 (177)	
	10	5	0	10	10	6,25	15,8	526 (929)	
120 Minut.	11	0	3	12	10	85	1,1	40 (65)	
	12	5	3	7	10	12,5	8	267 (470)	
XIII a	1	0	0	15	10	15,5	6	100	Zu 200 ccm Zuckerwaren 30 Tropfen Invertinlösung zugefügt.
	2	7	3	5	10	7,75	12,8	213	
60 Minut.	3	8	2	5	10	6,5	15,3	256	
	4	5	1	9	10	6,3	15,8	263	
XIII b	5	0	0	15	10	12,5	8	100	
	6	4	2	9	10	10,6	9,4	117	
105 Minut.	7	5	2	8	10	7,75	12,8	160	
	8	7	2	6	10	5,6	17,7	221	

Es ist in keinem Versuche der Erfolg eingetreten, dass Curare und Chinin sich gegenseitig in der Wirkung neutralisirt haben; im Allgemeinen dürften aber vielleicht die Versuche Manchem besser gefallen, als die der ersten Tabelle, weil die übrigens colossale, durch keinen andern Stoff so zu erreichende Beschleunigung der Invertirung durch Curare stets sehr deutlich zum Ausdruck kommt, während bei der Versuchsanordnung der Versuche in Tab. I Beschleunigung der Fermentation durch NH_4Cl nur zweimal erreicht wurde. Dass auch hier wieder das aus der Summe der Reductionsvermögen in den beiden Versuchen mit nur einer der verwendeten Substanzen gefundene Resultat annähernd gleich ist dem Reductionsvermögen bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Substanzen, zeigt die nachfolgende Uebersicht wiederum:

Versuch XIIa.

Reductionsvermögen:

gefunden in 2 (0,1 % Curarel.) 8,7
„ „ 3 (0,06 % Chininl.) 0,7
daraus berechnet 9,4 : 2 = **4,7**

gefunden in 4 (0,1 % Curare + 0,06 % Chininl.) **4,4.**

Versuch XIIb.

Reductionsvermögen:

gefunden in 6 (0,1 % Curarel.) 10,5
„ „ 7 (0,06 % Chinin) 0,8
daraus berechnet 11,3 : 2 = **5,6**

gefunden in 8 (0,1 % Curare + 0,06 % Chinin) **5,3.**

Versuch XIIc.

Reductionsvermögen:

gefunden in 10 (0,1 % Curare) 15,8
„ „ 11 (0,06 % Chininl.) 1,1
daraus berechnet 16,9 : 2 = **8,4**

gefunden in 12 (0,1 % Curare + 0,06 % Chinin) **8,0.**

Noch weniger als in Tabelle I dürfen hier die Unterschiede zwischen den berechneten und den gefundenen Werthen als den Schluss störend angesehen

werden, denn das Reductionsvermögen in den Chininversuchen ist so gering, dass die Zahlen unmöglich genau sein können.

Dass die Fortsetzung und Ausdehnung solcher Versuchsreihen mit Fermenten, wobei aber grosse Reihen erforderlich wären, noch mancherlei lehren könnten, unterliegt wohl keinem Zweifel. Mir genügt es, wenn meine Versuche als beweisend für die Existenz eines Antagonismus im Sinne von plus und minus angesehen werden. Wenn ich an dieser Stelle noch einmal dem Bedauern Ausdruck gebe, dass ich nicht entsprechende Versuche an lebenden Organen, insbesondere an dem Herzen mit Muscarin und Atropin habe anstellen können, so geschieht dies zunächst, um noch eine wichtige Arbeit von Stokvis nachzutragen, von der ich erst lange nach Abschliessung meiner bereits im Jahre 1890 ausgeführten, durch äussere Umstände in der Publikation verzögerten Arbeit Kenntnis erhalten habe.

Stokvis[1] hat am isolirten Froschherzen den gegenseitigen Antagonismus von Giften und Heilmitteln und die combinirte Wirkung gegenseitiger antagonistischer Mittel studirt, und zwar unter Anwendung von Chinin und Muscarin einerseits, und von Digitalis andererseits, und hofft, wie er sich p. 376 ausdrückt, den experimentellen Beweis gebracht zu haben:

1. dass es — wenigstens für das isolirte Froschherz — chemische Substanzen giebt, welche in ihrer Wirkung als gegenseitige Antagonisten betrachtet werden müssen;

2. dass unter dem Einfluss gleichzeitig wirkender gegenseitiger Antagonisten auf das isolirte Froschherz ein wichtiger oder vortheilhafter antagonistischer Effect sich erst dann erzielen lässt, wenn mittelstarke Lösungen eines in einer bestimmten Richtung (Herzlähmung, Puls-

[1] Festschrift Rud. Virchow gewidmet zur Vollendung seines 70. Lebensjahres. Berlin 1891, Bd. III, S. 353.

beschleunigung) wirkenden Giftes mit diluirten und sehr diluirten Lösungen des in entgegengesetzter Richtung wirkenden Giftes verbunden werden. Bei dieser Combination können sich Effecte herausstellen, in welchen die Wirkungen der gesonderten Antagonisten so gut wie ganz verdeckt sind, und können Dosen des lähmenden Giftes vertragen werden, welche ohne den Zusatz des gegenseitigen Antagonisten das Absterben des Organs unabwendbar herbeiführen;

3. dass der Schaden, welchen das Froschherz unter dem gleichzeitigen Einfluss gegenseitiger Antagonisten erfährt, jedesmal geringer ist, als derjenige, welchen es von dem lähmenden Gift allein in derselben Concentration ohne Zusatz des Antagonisten erleidet, indem die Entgiftung im ersten Fall viel schneller und viel vollkommener stattfindet als in dem zweiten.

Ohne auf die zweifellos sehr wichtige Arbeit von Stokvis hier noch näher einzugehen, möchte ich nur noch auf die Bemerkungen über die Concentrationen der Lösungen der beiden Antagonisten hinweisen. Offenbar ist, dass auch hier ebensowenig wie bei den Fermenten ein bestimmtes Verhältniss der beiden Antagonisten anzugeben ist, bei welchem sich dieselben neutralisiren (in ihrer Wirkung compensiren) müssen. Man darf also nicht annehmen, dass bei der Einwirkung von Muscarin und Atropin auf animale Organe, wenn es sich gezeigt hat, dass eine bestimmte Menge A des einen Mittels einer bestimmten Menge B des andern — wenn ich so sagen darf — das Gleichgewicht gehalten hat, dasselbe auch eintreten wird, wenn $x \cdot A$ des einen und $x \cdot B$ des Gegenmittels in Anwendung gebracht werden. Es werden auch hier die Curven je nach Menge und Zeit verschieden verlaufen. Weiss man doch auch von dem Atropin, dass die Herzhemmungscentren wie auch die andern afficirten Organe im Anfang kurz erregt und dann erst gelähmt werden. So geht vielleicht jeder Lähmung eine — wenn

auch nur sehr kurze — Erregung voraus. Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse wird es auch begreiflich, dass besonders bei nicht vollkommen gleichzeitiger Anwendung von zwei Antagonisten so verschiedene Resultate erhalten werden. —

Zum Schlusse ist es endlich noch meine Pflicht, Herrn Prof. O. Nasse für die Anregung und Unterstützung bei Ausführung der im Institute für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock angestellten Versuche sowie auch für die Anleitung, die Versuchsergebnisse zu deuten, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.